National Research Council Canada
Conseil national de recherches Canada

Environmental Secretariat
Secretariat de l'environnement

Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality
Comité associé sur les criteres scientifiques concernant l'état de l'environnement

Ottawa, Canada
K1A 0R6

ANNOUNCEMENT
OF
PUBLICATION

THE NEED FOR NEW DIRECTIONS IN TOXICOLOGICAL FUNDING

Excerpted from the
"Workshop on the Combined
Effects of Xenobiotics"

The combined effects of toxic agents on man in his home and his workplace are of principal interest to us today. While most toxicological studies deal solely with a single pollutant or a narrow range of pollutants, the actual problem is the multiplicity of pollutants simultaneously encountered. In recognition of the need for environmental toxicologists to consolidate their thinking, papers for this workshop were solicited by the National Research Council's Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality from selected individuals and Canadian research institutions. The intent was to examine how we can give direction to a field which is essentially without productive focus.

An expert Panel of senior Canadian toxicologists and environmental scientists was convened to moderate the discussions in the workshop and to prepare suggestions for more productive directions in the Canadian research effort. The proceedings of this workshop have recently been released as the monograph entitled "Workshop on the Combined Effects of Xenobiotics" (NRCC No. 18978). The present short publication excerpts and reproduces in separate cover the critique of the expert Panel and is directed to senior managers of Canadian scientific policy, researchers and others, in order to stimulate the thought and dialogue which must precede the development of viable programs for funding and research. It reflects on the reasons for the apparent lack of focus during the workshop and more generally in the studies on combined effects of toxic agents. The recommendations of the Panel stem from their conviction that an increase in productivity could not be achieved without a fundamental rethinking of the philosophies behind the funding of toxicological research in this country.

Publication No. NRCC 18983 (11 pages)
Available through prepaid purchase
orders from

Publications, NRCC
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6

Price: $2.00

Canada

National Research Council Canada
Conseil national de recherches Canada

Environmental Secretariat
Secrétariat de l'environnement

Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality
Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement

Ottawa Canada
K1A 0R6

NOUVELLE PUBLICATION

LE BESOIN D'UNE NOUVELLE POLITIQUE EN CE QUI CONCERNE LES SUBVENTIONS DANS LE DOMAINE TOXICOLOGIQUE

Extrait de
"Atelier sur les effets
combinés des Xénobiotiques"

Les effets combinés des agents toxiques sur l'homme et son lieu de travail s'avèrent actuellement d'un intérêt capital. Alors que la plupart des études toxicologiques ne traitent que d'un seul polluant ou d'un nombre restreint de polluants, le problème de base est la multiplicité des polluants agissant simultanément. Pour répondre au besoin ressenti par ceux qui étudient la toxicologie de l'environnement, le Comité associé du CNRC sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a invité certains spécialistes et des institutions de recherches à examiner les modalités pour établir des priorités dans un domaine qui en a vraiment besoin.

Un groupe d'experts en toxicologie et en sciences de l'environnement a été invité à présider les débats au sein d'un atelier et à proposer des directions plus fructueuses pour les recherches canadiennes. Les comptes rendus de cet atelier viennent d'être publiés (CNRC nº 18978 - Atelier sur les effets combinés des xénobiotiques). La présente publication reproduit des extraits des commentaires du group d'experts. Elle est destinée aux gestionnaires des politiques scientifiques du pays et aux chercheurs et aux autres, afin de stimuler le dialogue qui doit précéder la mise au point de programmes praticables de subventions et de recherches. Leurs commentaires traitent des raisons pour le manque de priorités qui s'est révélé non seulement lors de l'atelier mais aussi en général dans les études sur les effets combinés des agents toxiques. Les recommandations du groupe d'experts découlent de leur conviction qu'on ne saurait augmenter la productivité sans réévaleur foncièrement les philosophies régissant la subvention des recherches toxicologiques au Canada.

Publication nº CNRC 18983 (11 pages)
En vente, moyennant commandes prépayées,
au Service des

Publications, CNRC
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0R6

Prix: $2.00

Canada

NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA

NRC ASSOCIATE COMMITTEE ON SCIENTIFIC CRITERIA

FOR

ENVIRONMENTAL QUALITY

The Need For New Directions in Toxicological Funding

Excerpted from the
"Workshop on the Combined
Effects of Xenobiotics"

SUBCOMMITTEE ON PESTICIDES AND
INDUSTRIAL ORGANIC CHEMICALS

THE NEED FOR NEW DIRECTIONS IN TOXICOLOGICAL FUNDING

NRCC No. 18983

Canada

National Research Council of Canada

Publication No. NRCC 18983

of

Environmental Secretariat

Crown Copyright Reserved

1982

Available through prepaid purchase orders from

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

Price: $2.00

The Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality was established by the National Research Council of Canada in response to a mandate provided by the Federal Government to develop scientific guidelines for defining the quality of the environment. The concern of the NRCC Associate Committee is strictly with scientific criteria. Pollution standards and objectives are the responsibility of the regulatory authorities and are set for the purpose of pollution control. These may be based on scientific criteria as a starting point but they also take into account the optimal socioeconomic impact of proposed measures as well as the state of existing technology.

The Associate Committee's program includes the evaluation of available information on the probability of effects of contaminants on receptors together with the related fundamental principles and scientific knowledge. In this work particular attention is directed to receptors and contaminants (and their interactions) important to Canada. This Canadian approach is necessary because evaluations made in other countries or regions will not always be applicable to the particular circumstances prevailing in Canada.

Members of the Associate Committee, its Subcommittees and Expert Panels, serve voluntarily and are selected for their individual competence and relevant experience with due consideration for a balance among all sectors in Canada. Responsibility for the quality of study documents rests with the Associate Committee. Each report is carefully reviewed according to a multistage procedure established and monitored by the National Research Council of Canada in order to preserve objectivity in presentation of the scientific knowledge. Publication and distribution of the report are undertaken only after completion of this review process.

Comments on Associate Committee documents are welcome and will be carefully reviewed by the Expert Panels. It is foreseen that these scientific criteria may be revised from time to time, as new knowledge becomes available.

All documents published by the Associate Committee are published in both French and English.

TERMS OF REFERENCE OF THE SUBCOMMITTEE ON PESTICIDES AND INDUSTRIAL ORGANIC CHEMICALS

(1) The preparation of reports critically evaluating and collating the available cause-effect relationships which permit the estimation of the environmental risks associated with the use of synthetic organic chemicals in Canada - these documents will provide criteria for the evaluation of both present and future use patterns, and

(2) the identification of gaps in available criteria and preparation of recommendations for future research in these areas.

To meet this mandate, the Subcommittee has identified a number of priority compounds for consideration. Comprehensive reports are prepared to bring into perspective the diverse and somewhat obscure observations found in the literature. The documents consist of reviews, summarizing the available criteria and the research required. They also contain as supporting material the available data on which the overview is based.

The mandate of the Subcommittee does not include the setting of objectives and standards, the development of risk assessment, or the establishment of registered uses for pesticides in Canada. Therefore, it does not permit consideration of the engineering, economic, or legal aspects. The Subcommittee is only concerned with scientific information and environmental criteria. The documents do provide one of the components necessary in the consideration and development of risk assessments. Other agencies, both federal and provincial, have the actual responsibility for making decisions about the uses of specific synthetic organic chemicals in Canada and hence they have the task of bringing about an acceptable balance between the risks and benefits associated with the use of such chemicals by our society.

Inquiries concerning the activities of the Subcommittee should be directed to the Environmental Secretariat of the National Research Council of Canada, Ottawa, Canada.

PREFACE

The combined effects of toxic agents on man in his home and his workplace are of principal interest to us today. While most toxicological studies deal solely with a single pollutant or a narrow range of pollutants, the actual problem is the multiplicity of pollutants simultaneously encountered. In recognition of the need for environmental toxicologists to consolidate their thinking, papers were solicited by the National Research Council's Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality from selected individuals and Canadian research institutions. The intent was to examine how we can give direction to a field which is essentially without productive focus.

An expert Panel of senior Canadian toxicologists and environmental scientists was convened to moderate the discussions in the workshop and to prepare suggestions for more productive directions in the Canadian research effort. The proceedings of this workshop have recently been released as the monograph entitled "Workshop on the Combined Effects of Xenobiotics" (NRCC No. 18978). The present short publication excerpts and reproduces in separate cover the critique of the expert Panel and is directed to senior managers of Canadian scientific policy, researchers and others, in order to stimulate the thought and dialogue which must precede the development of viable programs for funding and research. It reflects on the reasons for the apparent lack of focus during the workshop and more generally in the studies on combined effects of toxic agents. The recommendations of the Panel stem from their conviction that an increase in productivity could not be achieved without a fundamental rethinking of the philosophies behind the funding of toxicological research in this country.

J.R. Roberts
Secretary
Subcommittee on Pesticides
and Industrial Organic Chemicals

PANEL'S CRITIQUE - THE NEED FOR NEW DIRECTIONS IN TOXICOLOGICAL FUNDING

PANEL MEMBERS

Dr. H.F. Stich (Chairman of Panel)	British Columbia Cancer Research Centre
Dr. J. Brodeur	Université de Montréal
Dr. C.A.R. Dennis	Prairie Institute of Environmental Health
Dr. D. Grant	Health and Welfare Canada
Dr. D. McCalla	McMaster University
Dr. G.L. Plaa	Université de Montréal
Dr. J.R. Roberts (Secretary)	National Research Council of Canada

Man encounters chemicals in combinations and the effects that result from such exposures can reflect the specific nature of the chemical mix encountered. While in some instances the toxic effect may be due to only one component of the mixture, in others the combination of chemicals present defines the outcome. On the other hand, hazard is normally assessed upon the basis of tests of individual chemicals, not tests of the combinations that are likely to occur in real-life situations. Toxicologists have usually avoided studies on combinations of chemicals because of their complexity in terms of experimental design and interpretation, as well as the cost associated with such experiments. In fact, there is no prospect for the comprehensive toxicity testing of all chemicals even as individual substances, let alone as mixtures. This situation has resulted in important gaps in the knowledge of chemical interactions which make assessments and regulatory decisions particularly difficult. While regulators and

concerned public representatives are continually calling for refined studies, in actuality few data bases are being developed to allow assessments to be made within the context of the total pollutant mix. Simply stated, our current understanding of the fundamental scientific principles of chemical interactions and methodology is insufficiently developed to permit the required assessments.

One of the better developed statements of the problem can be found in the U.S. National Academy of Sciences' report on the assessment of chemical hazard to workers on ships (NAS 1980). There, a single chemical is clearly not of prime concern because of the complex mixtures of oils, fumigants, fuels, paints and solvents used in the industry. The toxicologists of the National Academy of Science's panel concluded that it was impossible to provide exposure criteria for the situations found on ships. They found that, while the general pharmacological principles governing combined effects could be catalogued, the applicability of these principles to a given pollutant mixture could not be established because of our limited understanding of the specific mode of action of most chemicals. Explicitly, they argued that they were uncertain about which basic toxicological mechanisms are applicable in a particular situation.

It was the intention of the organizers of this workshop on the Combined Effects of Xenobiotics to provide a forum in which attention could be focused on laboratory research projects which show promising approaches to this complex problem. It was not the intention to examine the complementary epidemiological approaches. While the papers emphasize the role of microsomal enzymes in the appearance of disease in man and animals, the workshop did provide a microcosm in which to assess the productivity of the current research effort and to determine positive directions for productive Canadian research. Our understanding of the role of microsomal enzymes is one of the more advanced aspects of toxicology and it is our opinion that the observations developed by the participants of this workshop about the needed research directions are just as applicable to other less developed mechanisms by which the effects of mixtures are mediated. The following observations can be made from this workshop.

1. The focus of the toxicological studies to date, with the exception of studies on oncogenicity, has usualy been on the clarification of broad

mechanistic principals of general scientific interest. While functional changes at the biochemical level of general interest have received considerable attention *per se*, little attention has been given to the linkage between the biochemical manifestations and the ultimate end point of interest --disease in man or other animals. In fact, the linkage is often of secondary interest to many investigators although it is this linkage that is of paramount importance in assessment.

2. The preponderance of the toxicological research and the scientific thought, while of high quality, is not directed to the comprehensive elucidation of the fundamental principles by which chemicals interact but rather to highly specific and sometimes narrow aspects of how biochemical functions are affected by chemicals.

3. The discussion of the participants at the workshop identified the need to give greater focus to the fundamentals of predicting chemical interactions rather than to descriptive studies of basic biochemical mechanisms in which little attention is given to their linkage to disease, or to descriptive studies of *ad hoc* combinations of chemicals. The participants stressed that it is futile to expect to resolve the dilemmas surrounding the assessment of combined effects without a basic shift in the emphasis of toxicological funding. They argue that a greater emphasis should be given to the funding of studies that attempt to integrate our present understanding of biochemical mechanism into a basis for the prediction of the outcome of chemical interactions. Additionally, they argue that funding policy should be changed to promote studies that stress socially relevant end points.

Arguments for the adoption of a funding policy emphasizing the fundamentals of chemical interactions are based upon pragmatism and economics. A two-year carcinogenicity study using rats can cost up to one million dollars for a single chemical and the costs of testing possible permutations of chemicals escalate exponentially if a purely prospective approach is taken. Ultimately, such a labor-intensive exercise is limited by manpower requirements and it is applicable only to high-priority situations where

a well characterized combination of chemicals is believed to represent a potential hazard. Thus, this approach does not provide a viable basis for the ultimate resolution of the general problems associated with the presence of innumerable combinations of chemicals in the environment. On the other hand, the funding of studies solely examining the fundamentals of chemical interactions, while productive in the long term, may not provide immediate answers where major problems are perceived. There is a need for both kinds of studies, but it is our opinion that in the long term, the studies on the fundamentals provide the only approach to a general resolution of the problem.

At present, the funding of studies of a purely exploratory nature seems to be a relatively unproductive approach for resolving the issues surrounding the impact of mixtures of chemicals on man. The myriad choices of end points (i.e. diseases in man or animals) and classes of chemicals that could be studied require that any new program of funding avoids encouraging work of a simply esoteric nature. The necessary focus could be provided through the identification of classes of chemicals whose interactions are deemed a priority for Canadian society. The choice of end points must reflect a consensus on both the needs of Canadian society and the depth of our understanding of the biochemical principles associated with a disease. The pragmatics that are used to develop any consensus must also be employed in the future for the reassessment of the priorities in light of our continually expanding understanding of chemical interactions.

An urgent problem is how we are going to proceed until approaches to testing are refined. A shift in the direction of funding will serve to steer the research onto a more productive path. The opinion of the panel is that we have to proceed without delay. The task of testing chemical combinations is phenomenal and we must not allow ourselves to be restrained by old practices; rather, we must aim at progress that can lead to the needed refinements in the testing protocols which will provide more informative data bases. Ultimately, we also have to recognize that it is beyond our resources to test all chemical combinations. In numerous situations the only way to reduce risk in the short term may be to minimize exposure.

REFERENCES

NAS. 1980. Principles of toxicological interactions associated with multiple chemical exposures. National Academy of Sciences Press, Washington, D.C.

CONSEIL NATIONAL DE RECHERCHES DU CANADA

COMITE ASSOCIE DU CNRC SUR LES CRITERES SCIENTIFIQUES

CONCERNANT L'ETAT DE L'ENVIRONNEMENT

Le besoin d'une nouvelle politique en ce qui concerne les subventions dans le domaine toxicologique

Extrait de
"Atelier sur les effets
combines des Xenobiotiques"

SOUS-COMITE DES PESTICIDES ET
DES PRODUITS ORGANIQUES INDUSTRIELS

Conseil national de recherches du Canada

Publication No. CNRC 18983

du

Secrétariat de l'environnement

Droits de la Couronne réservés

1982

En vente, moyennant commandes prépayées, au Service des

Publications, NRCC/CNRC
Ottawa, Ontario K1A 0R6

Prix: $2.00

Le Comité associé sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a été créé par le Conseil national de recherches du Canada en réponse à un mandat du gouvernement fédéral visant à élaborer des directives scientifiques pour définir la qualité de l'environnement. Ce Comité s'intéresse strictement aux critères scientifiques, les normes de pollution et les objectifs étant la responsabilité des autorités de réglementation et étant établis dans le but de lutter contre la pollution. Ces normes et objectifs sont d'abord basés sur des critères scientifiques, mais ils tiennent compte également de l'impact socioéconomique optimal des mesures proposées ainsi que de l'état de la technologie existante.

Le programme du Comité associé comprend l'évaluation des données disponibles relatives à la probabilité des effets de produits de contamination sur les organismes récepteurs, ainsi que l'appréciation des principes fondamentaux et des connaissances scientifiques qui y sont apparentés. On s'intéresse surtout aux produits de contamination et aux organismes récepteurs (et leurs interactions) qui sont importants pour notre pays, car les évaluations faites dans d'autres pays ou dans d'autres régions ne s'avèrent pas toujours pertinentes pour le Canada.

Les membres du Comité associé, de ses Sous-comités et de ses Groupes d'experts siègent à titre volontaire et sont choisis suivant leur compétence individuelle et leur expérience applicable, tout en tenant compte de l'équilibre qu'il faut conserver entre tous les secteurs au Canada. La responsabilité de la qualité des documents d'étude appartient au Comité associé. Chaque rapport est soigneusement revu suivant une méthode comprenant des étapes multiples, méthode qui a été établie et qui est contrôlée par le Conseil national de recherches du Canada, afin de conserver l'objectivité dans la présentation de connaissances scientifiques, la publication et la diffusion d'un rapport n'étant effectuées qu'après révision complète.

Nous invitons les intéressés à émettre des commentaires sur les documents du Comité associé, commentaires qui seront ensuite soigneusement revus par des Groupes d'experts. On envisage la révision périodique de ces critères scientifiques au fur et à mesure des nouvelles connaissances.

Tous les ouvrages publiés par le Comité associé le sont en français et en anglais.

MANDAT DU SOUS-COMITE DES PESTICIDES ET PRODUITS CHIMIQUES ORGANIQUES INDUSTRIELS

(1) Rédaction de rapports critiques faisant l'appréciation et la collation des diverses relations de cause à effet, permettant l'estimation de produits chimiques organiques de synthèse au Canada. Ces documents établiront des critères servant à évaluer les modes d'utilisation présents et futurs; et

(2) Identification des lacunes dans les critères disponibles et préparation de recommandations pour la recherche future dans ces domaines.

Pour remplir ce mandat, le Sous-comité a dressé une liste d'un certain nombre de composés prioritaires qui feront l'objet d'études. De vastes rapports mettront en perspective les observations diverses et quelque peu obscures dont fait état la littérature. Les documents comprennent des comptes rendus qui résument les critères disponibles et la recherche nécessaire. Ils contiennent également les données sur lesquelles est basée la vue d'ensemble.

Le mandat du Sous-comité ne comprend ni l'élaboration d'objectifs et de normes, ni le développement d'évaluations des risques, ni l'établissement de modes d'emploi homologués au Canada. Le Sous-comité ne tient nullement compte des aspects techniques, économiques, esthétiques, juridiques ou politiques, mais s'intéresse uniquement à l'information scientifique et aux critères environnementaux. Les documents constituent l'un des éléments nécessaires à la considération et à l'évaluation des risques. D'autres organismes, tant fédéraux que provinciaux, ont la responsabilité de décider des usages des produits chimiques organiques de synthèse au Canada et il leur appartient de trouver un juste milieu entre les risques et les avantages associés à l'emploi de ces produits dans notre société.

Veuillez adresser toutes demandes de renseignements concernant les activités du Sous-comité au: Secrétariat de l'environnement du Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Canada).

AVANT-PROPOS

Les effets combinés des agents toxiques sur l'homme et son lieu de travail s'avèrent actuellement d'un intérêt capital. Alors que la plupart des études toxicologiques ne traitent que d'un seul polluant ou d'un nombre restreint de polluants, le problème de base est la multiplicité des polluants agissant simultanément. Pour répondre au besoin ressenti par ceux qui étudient la toxicologie de l'environnement, le Comité associé du CNRC sur les critères scientifiques concernant l'état de l'environnement a invité certains spécialistes et des institutions de recherches à examiner les modalités pour établir des priorités dans un domaine qui en a vraiment besoin.

Un groupe d'experts en toxicologie et en sciences de l'environnement a été invité à présider les débats au sein d'un atelier et à proposer des directions plus fructueuses pour les recherches canadiennes. Les comptes rendus de cet atelier viennent d'être publiés (CNRC n^{0} 18978 - Atelier sur les effets combinés des xenobiotiques). La présente publication reproduit des extraits des commentaires du group d'experts. Elle est destinée aux gestionnaires des politiques scientifiques du pays et aux chercheurs et aux autres, afin de stimuler le dialogue qui doit précéder la mise au point de programmes praticables de subventions et de recherches. Leurs commentaires traitent des raisons pour le manque de priorités qui s'est révélé non seulement lors de l'atelier mais aussi en général dans les études sur les effets combinés des agents toxiques. Les recommandations du groupe d'experts découlent de leur conviction qu'on ne saurait augmenter la productivité sans réévaluer foncièrement les philosophies régissant la subvention des recherches toxicologiques au Canada.

J.R. Roberts
Sécretaire
Sous-comite des pesticides
et des produits organiques industriels

COMMENTAIRES DU GROUPE D'EXPERTS - LE BESOIN D'UNE NOUVELLE POLITIQUE EN CE QUI CONCERNE LES SUBVENTIONS DANS LE DOMAINE TOXICOLOGIQUE

MEMBRES DU GROUPE D'EXPERTS

Dr. H.F. Stich (Président)	British Columbia Cancer Research Centre
Dr. J. Brodeur	Université de Montréal
Dr. C.A.R. Dennis	Prairie Institute of Environmental Health
Dr. D. Grant	Santé et Bien-être social Canada
Dr. D. McCalla	Université McMaster
Dr. G.L. Plaa	Université de Montréal
Dr. J.R. Roberts (Secrétaire)	Conseil national de recherches du Canada

L'être humain se trouve exposé à des mélanges de produits chimiques et les effets résultant de ces expositions peuvent témoigner de la nature particulière du mélange chimique en question. Même si dans certains cas l'effet toxique peut provenir d'un seul composant du mélange, dans d'autres cas c'est le mélange des produits présents qui détermine la toxicité. D'autre part, on évalue généralement les dangers en étudiant des produits chimiques individuels et non les mélanges de ces produits susceptibles de se produire dans des situations réelles. Les toxicologues ont habituellement négligé d'étudier les mélanges de produits en raison de leur complexité en termes de techniques expérimentales et d'interprétation, et en raison des coûts qu'entraînent de telles expériences. En fait, il n'existe aucune étude exhaustive de prévue sur la toxicité de tous les produits chimiques, même pris

LE BESOIN D'UNE NOUVELLE POLITIQUE EN CE QUI CONCERNE LES SUBVENTIONS DANS LE DOMAINE TOXICOLOGIQUE

CNRC N° 18983

Canada

individuellement, et encore moins sur les mélanges de ces produits. Par conséquent, notre connaissance des interactions chimiques est largement insuffisante, ce qui complique les estimations et les décisions à prendre sur la règlementation des produits chimiques. Les personnes chargées d'élaborer des règlements et les agents gouvernementaux s'intéressant au problème exigent continuellement des études plus poussées; cependant, en réalité on n'accumule guère de données permettant d'effectuer des estimations dans le contexte du mélange total de polluants. Ainsi, notre connaissance actuelle des principes scientifiques fondamentaux des interactions chimiques et de la méthodologie est insuffisante pour nous permettre d'effectuer les évaluations nécessaires.

On peut trouver l'un des comptes rendus les mieux élaborés sur le sujet dans un rapport de la National Academy of Sciences des É.-U. traitant de l'évaluation du danger constitué par les produits chimiques pour les personnes travaillant sur les bateaux (NAS 1980). Dans ce cas là, un seul produit chimique n'est pas la préoccupation essentielle en raison des mélanges complexes d'huiles, de produits de fumigation, de combustibles, de peintures et de solvants utilisés dans l'industrie. Selon les conclusions des toxicologues du groupe d'experts de la National Academy of Sciences, il était impossible de fournir des critères d'exposition critique pour les situations prévalant sur les bateaux. Ils ont constaté que, même si l'on pouvait répertorier les principes pharmacologiques généraux régissant les effets combinés, on ne pouvait appliquer ces principes à un mélange donné de polluants en raison de notre compréhension limitée du mode d'action de la plupart des produits chimiques. En termes plus clairs, ils ont affirmé leur incertitude quant à l'applicabilité des mécanismes toxicologiques fondamentaux à des situations particulières.

Les organisateurs de cet atelier sur les effets combinés des xénobiotiques avaient l'intention de prévoir un débat consacré aux projets de recherche en laboratoire pouvant présenter des solutions d'avenir à ce problème épineux. Il n'était pas question d'étudier les solutions épidémiologiques complémentaires. Tandis que les communications ont mis l'accent sur le rôle des enzymes microsomales dans l'apparition de la maladie chez l'homme et chez l'animal, l'atelier a présenté un microcosme permettant d'évaluer l'efficacité des efforts de recherche actuels et de déterminer des orientations positives en vue de recherches fructueuses au Canada. Notre compréhension du

rôle des enzymes microsomales constitue l'un des aspects les plus avancés de la toxicologie; nous estimons que les observations émises par les participants de cet atelier sur la nécessité de trouver de nouvelles orientations pour la recherche peuvent tout autant s'appliquer à d'autres mécanismes moins élaborés intervenant dans la toxicité de ces mélanges chimiques. Cet atelier a permis de tirer les observations suivantes:

1. Jusqu'à présent, les études toxicologiques, à l'exception des études sur le caractère oncogène, se sont généralement orientées vers les mécanismes d'action. Même si les modifications fonctionnelles et les mécanismes biochimiques ont été largement étudiés, on s'est peu intéressé au lien entre les manifestations biochimiques et le point final d'intérêt, soit les affections dont sont atteints les hommes et les animaux. En fait, ce lien est souvent d'un intérêt secondaire pour de nombreux chercheurs bien que pour une évaluation il s'avère de prime importance.

2. La plupart des recherches toxicologiques et la pensée scientifique, quoique de haute qualité, ne se sont pas principalement orientées à élucider, de façon complète, les principes essentiels selon lesquels les produits chimiques interagissent, mais se sont intéressés à des aspects très spécifiques et parfois étroits du fonctionnement biochimique modifiés par des interactions chimiques.

3. Les débats de cet atelier ont identifié le besoin de se consacrer plus à fond aux questions essentielles permettant de prévoir les interactions chimiques plutôt qu'aux études descriptives des mécanismes biochimiques à partir desquels on ne peut pratiquement pas, faute de données suffisantes, établir de lien avec la maladie, ou aux études descriptives des combinaisons ad hoc de produits chimiques. Les participants ont insisté sur le fait qu'il est inutile d'espérer résoudre les difficultés entourant l'évaluation des effets combinés sans modifier au départ l'orientation du financement des recherches toxicologiques. Il y aurait lieu de se consacrer davantage à des études visant à intégrer notre connaissance actuelle des mécanismes biochimiques à des données de base permettant de prévoir les interactions chimiques.

En outre, de telles études devraient insister sur des points particulièrement importants sur le plan social.

Les discussions concernant l'adoption d'une politique de financement mettant l'accent sur des principes fondamentaux reposent sur le pragmatisme et l'économie. Une étude du pouvoir carcinogène portant sur deux ans et utilisant des rats peut coûter jusqu'à un million de dollars pour un simple produit chimique et les coûts des différentes permutations possibles de produits chimiques croissent de façon exponentielle si l'on utilise une méthode purement prospective. Enfin, une étude si ardue est limitée par les exigences de main-d'oeuvre et ne peut être appliquée qu'à des situations hautement prioritaires où l'on estime qu'un mélange bien défini de produits chimiques représente un danger possible. Ainsi, cette étude ne fournit pas de base viable permettent de résoudre finalement les problèmes d'ordre général causés par la présence d'inombrables produits chimiques dans l'environnement. D'autre part, le financement des études examinant seulement les principes fondamentaux des interactions chimiques, même s'il s'avère productif à long terme, ne peut fournir de réponse immédiate aux principaux problèmes perçus. Il y a lieu d'effectuer ces deux types d'études, mais nous estimons qu'à long terme les études des principes fondamentaux fournissent la seule méthode pour résoudre ces problèmes.

Actuellement, le financement d'études de nature purement exploratoire semble une approche relativement peu fructueuse pour résoudre les questions concernant les effets des mélanges de produits chimiques sur l'homme. Le multiple choix des conséquences finales (c.-à.-d. les maladies de l'homme et des animaux) et les classes de produits chimiques qui pourraient être étudiées exigent que tout nouveau programme de financement évite d'encourager des recherches de nature simplement ésotérique. On pourrait se concentrer à l'identification des classes de produits chimiques dont les interactions sont, estime-t-on, une priorité pour la société canadienne. Le choix des conséquences finales doit refléter un consensus sur les besoins de la société canadienne et sur l'étendue de notre connaissance des principes biochimiques associé à une maladie. Le pragmatisme utilisé pour élaborer tout consensus doit également être employé à l'avenir pour réévaluer les priorités à la lumière de nos nouvelles connaissances des interactions chimiques.

La façon dont nous allons procéder jusqu'à ce que l'on améliore les méthodes d'étude constitue un problème urgent. Un changement d'orientation du financement des recherches permettrait de diriger ces dernières vers une voie plus productive. Selon le groupe d'experts, il faut agir sans tarder. L'étude des mélanges de produits chimiques représente un travail considérable et nous ne devons pas être limités par de vieilles méthodes; nous devons viser plutôt à améliorer les méthodes de recherche susceptibles de produire des données plus valables. Enfin, nous devons également reconnaître que nous n'avons pas les ressources pour étudier tous les mélanges de produits chimiques. Dans de nombreux cas, la seule façon de diminuer le risque à court terme peut être de rendre l'exposition minimale.

REFERENCES

NAS. 1980. Principles of toxicological interactions associated with multiple chemical exposures. National Academy of Sciences Press, Washington, D.C.